



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200202810, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 9 de Diciembre de 2002.

Madrid, 15 de diciembre de 2003

El Director del Departamento de Patentes e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

· τ ..**s**.

MINISTERIO DE CIENCIA

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

MINISTERIO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA		Española ntes y Ma	rcas	P20	OLICITUD	MADE	10 PATENTES Y N PATENTES AND SENERAL	NARC	A5
(1) MODALIDAD	(1) MODALIDAD			ESPAN	SECRE	Octobrily Sen.			
X PATENTE DE INVENCIÓN	MODELO DE UTILIDAD		<u>, D</u>	NUMERO DE SOLICITUD P 2 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1					
(2) TIPO DE SOLICITUD	(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD		IGEN:	FECHA Y HÖRA DE PRÉSENTACIÓN EN LA O.E.P.M.					
ADICIÓN A LA PATENTE	NUMERO SOLICITUD								
SOLICITUD DIVISIONAL	FECHA SOLICITU	D							
CAMBIO DE MODALIDAD				FECHA Y HORA	A PRESENT	ACIÓN EN L	UGAR DISTINTO O	.E.P.M.	
	DRMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA			(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN			CÓDI 28	GO	
PCT: ENTRADA FASE NACION	PCT: ENTRADA FASE NACIONAL		MADRID			28			
(5) SOLICITANTÉ(S): APELLIDOS O DENOMINA CUTANDO SORTANO	CIÓN SOCIAL ANTO	NOMBRE		NACIONALII ESPAÑA		ÓDIGO PAI: FS	24289868M	CNAE	PYME
ACIÑA CASTROVIEJO	DARI			ESPAÑA		ES	33202260N		
GOMEZ MORENO	GERA			ESPAÑA		ES	24260918N		i
VILLALBA MORENO	JUAN	I		ESPAÑA		ES	24083964C	1	
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE				TEI	LEFONO			•	
DOMICILIO FAC. ODONTOLOGIA CAM	PUS CARTUJA COI	EGIO MA	KIMO, S/N	FAX	×				1
LOCALIDAD GRANADA					RREO ELE		_		
PROVINCIA GRANADA					DIGO POS		18011 ES		
PAIS RESIDENCIA ESPAÑA NACIONALIDAD ESPAÑA					DIGO PAIS	_	ES		
TACIONALIDAD ======					T T			Toá	2122
CUIANDO SORIANO	APELLIDOS	AN	ONIO NOMBRI	E	ESPA	ÑOLA	ONALIDAD		DIGO Mais
ACUÑA CASTROVIEJO			ESPAÑOLA				S		
GOMEZ MORENO			RARDO		ESPA				S
VILLALBA MORENO		JU		ENCIÓN DEL D	ESPA			E	S
(8) X EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR EL SOLICITANTE NO ES EL INVENT	OR O ÚNICO INVENTO		INVENC. LAB			CONTRAT	o ∏s	UCESIO	5 _N
(9) TÍTULO DE LA INVENCIÓN		8							
*PRODUCTO DE HIGIENE BUCODENTA		NO Y VE	rerinario .		MELATON			ACTIV	
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA (12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR (13) DECLARACIONES DE PRINCIPAD:	BIOLOGICA:			L SI		FECHA	NO		
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR (13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: CÓDIGO			T	NÚMERO FECHA					
	PAIS DE ORIGEN PAÍS								
TAIS DE ORIGEN EST STATEMENT DE ORIGEN EST S									
Ap 19 25									
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLA	ZAMIENTO DE PAGO	DE TASAS	PREVISTO EN	EL ART. 162. I	LEY 11/86	DE PATE	NTES [
(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE GONZALVEZ CRESPO, CARMEN, 82								ESIONAL	
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE S	E ACOMPAÑANI:				EIDMA CO	EL COLLOS	TANTE A D	OENT:	NITE
The process of		NTO DE REF	RESENTACIÓN				TANTE O REPRE		11112
X № DE REIVINDICACIONES: 2 JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD									
DIBUJUS. Nº DE PAGINAS:									
LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: X PRUEBAS DE LOS DIBUJOS CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN				~	(VER C	OMUNICACIÓN)			
DOCUMENTO DE PRIORIDAD OTROS:			-	FIRMA D	\longrightarrow	CIONARIO			
TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIOI	RIDAD				· · · · · · · /		J.0.17.1110		
NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE Se le notifica que esta solicitud se cons el pago de esta tasa dispone de tres meses a con más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2	iderará retirada si no proce tar desde la publicación (





NÚMERO DE SOLICITUD

P20 02 02 02 8 10

FECHA DE PRESENTACIÓN

'02 DIC -9 -9 :20

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo que consiste en el empleo de bases o excipientes tanto hidrófilas como hidrófobas, susceptibles de ser utilizadas en la preparación de una pasta de dientes y/o colutorio en formulación magistral y en preparación industrial, incorporándose la melatonina en una proporción del 0,1% al 5% en las pastas dentífricas y/o colutorios, así como en piensos animales, incluyendo un antioxidante activo a baja concentración y amplio margen de pH para evitar la autooxidación de la melatonina.

GRÁFICO

Mod. 31031





₁₀ SOLI	CITUD DE PATENTE DE	INVENC	ÓN P2	NÚMERO DE SOLICITUD
31 NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD 32) FECHA	33 PA	ís	FECHA DE PRESENTACIÓN
(5) SOLICITANTE (S)				PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
DOMICLIO FAC. ODONT GRANADA (72) INVENTOR (ES)	OLOGIA CAMPUS CARTUJA COLEGIO		DAD ESPAÑA GRANADA ESPAÑA	
51) Int. Cl.		·	GRÁFICO (SÓLO PA	RA INTERPRETAR RESUMEN)
	NE BUCODENTAL PARA USO HUMAN DE MELATONINA COMO PRODUCTO			
57 RESUMEN				

Producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo que consiste en el empleo de bases o excipientes tanto hidrófilas como hidrófobas, susceptibles de ser utilizadas en la preparación de una pasta de dientes y/o colutorio en formulación magistral y en preparación industrial, incorporándose la melatonina en una proporción del 0,1% al 5% en las pastas dentífricas y/o colutorios, así como en piensos animales, incluyendo un antioxidante activo a baja concentración y amplio margen de pH para evitar la autooxidación de la melatonina.

PRIMERA DAGINA DE 1.8

Jod. 31061



PRODUCTO DE HIGIENE BUCODENTAL PARA USO HUMANO Y VETERINARIO A BASE DE MELATONINA COMO PRODUCTO ACTIVO

DESCRIPCION

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente memoria descriptiva se refiere a 10 solicitud de una Patente de Invención correspondiente a un producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo, que presenta una aplicación sobre humanos 0 animales, conteniendo melatonina, aprovechando 15 la actividad antioxidante inmunoestimulante de este compuesto.

En el caso de ser aplicado sobre humanos, se configura como una pasta dentífrica o colutorios,

20 mientras que cuando se aplica el producto para su empleo sobre animales, los efectos de la melatonina se aprovecharán incluyendo dicho compuesto en el pienso de alimentación.

25 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención tiene su aplicación dentro de la industria dedicada a la fabricación de productos de higiene bucodental de aplicación humana y veterinaria.

30

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Todos los procesos fisiológicos dependen de la capacidad de las células para recibir nutrientes y 35 eliminar productos de desecho al compartimento extracelular y durante estos procesos se generan radicales libres, cuya producción aumenta notablemente si además coexiste alguna enfermedad o lesión.

5 Los radicales libres así formados se clasifican en dos grupos, es decir:

- Radicales libres de oxígeno y
- Radicales libre de nitrógeno.

10

Los primeros, configurados como radicales libres de oxígeno derivan de la reducción incompleta del oxígeno con el anión superóxido y el altamente tóxico radical hidróxilo.

15

Entre los segundos, concretamente los radicales libres de nitrógeno, están el óxido nítrico (NO) y los peroxinitritos, muy tóxicos y derivados de la reacción del óxido nítrico con el anión superóxido.

20

25

A su vez, el óxido nítrico está producido por el óxido nítrico sintasa (NOS), de la que hay al menos tres isoformas y si bien en condiciones basales hay limitada y controlada del óxido nítrico, bajo los efectos de procesos inflamatorios, aumenta la expresión de la isoforma inducible del óxido nítrico sintasa (NOS), generando cantidades muy altas de óxido nítrico.

En estas condiciones, los niveles de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno están muy elevadas, induciendo daño y muerte celular y además configurando o consiguiendo un aumento de la producción de radicales libres que generan un aumento de la rigidez de las membranas celulares y tejido conectivo, debido a enlaces cruzados. Esto lleva a una disminución



del aporte de sangre a los órganos y tejidos, con la consiguientes disminución de la perfusión tisular y contrarrestar la acumulación de bioproductos citóxicos derivados de las reacciones oxidativas necesarias para la vida, los organismos vivos han desarrollado procesos de destoxificación, de reparación del ADN, antioxidantes naturales, así depuradores de radicales libres, enzimas y sistemas de degradación proteíca.

10

15

La actividad depuradora intracelular incluye la producción (probablemente bajo control genético) de varios antioxidantes en respuesta a las reacciones oxidativas y en estos sistemas se constata que son suficientes para proporcionar protección celular, pero no para producir efectos tóxicos por su propia actividad antioxidante.

Otra consideración importante es la edad, ya que los procesos degenerativos asociados con la edad 20 parte resultado de daño no reparado macromoléculas, producido por los radicales libres. Un 2-5% del oxígeno inhalado es convertido en radicales de oxígeno tóxicos, lo que significa que cuando individuo alcanza los 70 años de edad, ha producido más 25 de 900 Kg de radicales de oxígeno, y aunque estos radicales de oxígeno son la base de las alteraciones del envejecimiento, también son utilizados por célula para procesos fisiológicos, como el caso de los fagocitos activados que producen O_2 para destruir las 30 bacterias o como mediadores químicos (activación del factor de transcripción (MF-kB).

Los sistemas antioxidantes del organismo 35 deben permitir esas funciones necesarias de los radicales de oxígeno, pero al mismo tiempo evitar los efectos tóxicos de los mismos.

La producción de radicales está contrarrestada por un sistema antioxidante endógeno que utiliza varios compuestos endógenos y exógenos, y entre ellos la SOD, catalasa, el glutation y la GSH-PX, así como las vitaminas A, C y E.

10 Bajo las condiciones configuradas como una enfermedad bucodental y envejecimiento, la producción radicales libres frecuentemente excede capacidad de neutralizarlos y como consecuencia muchos radicales no son neutralizados y mantienen un bombardeo 15 persistente de moléculas biológicamente importantes, considerándose que ·al menos son parcialmente responsables del daño en esos procesos.

La melatonina es un componente de gran 20 importancia del sistema antioxidante del organismo y puede modificar el estado redox de la célula.

Cuando la melatonina detoxifica OH, se transforma en un radical catión indolil, que tiene muy baja toxicidad y este radical en ese momento depura el anión superóxido, y se convierte en N-acetil-N-formil-5-metoxikinurenamina.

25

Esta serie de reacciones hace a la melatonina un depurador ideal, ya que una molécula de melatonina depura dos de radicales libres y para estas funciones, la melatonina no requiere un receptor específico, actuando directamente en el citosol y la membrana celular, lo que conlleva a que no excluya su acción a través de un receptor nuclear que modula genómicamente

algunos enzimas antioxidantes como la poli (ADP-ribosa) polimerasa, encargada de reparar el ADN, la glutation peroxidasa y reductasa, la iNOS, y otros.

5 Las acciones de la melatonina afectan profundamente a la homeostasis, metabolismo, sistema inmune, mantenimiento del tejido conectivo mantenimiento de los componentes estructurales У musculares. Estos dos últimos, es decir, componentes estructurales y musculares son responsables 10 de la elasticidad y rigidez y la melatonina regula directamente y a través de la calmodulina la síntesis de tubulina para formar microtúbulos, la estructura que constituye el citoesqueleto celular, y por tanto, la 15 melatonina participa activamente en el mantenimiento de una correcta estructura celular y, en consecuencia en la elasticidad y/o rigidez celular.

En condiciones normales, un tercio melatonina que circula por la sangre se excreta por la saliva y a nivel bucal, hay datos que indican que esta excreción salival de melatonina sirve para mantener unos niveles de la hormona adecuados para proteger localmente los tejidos bucales del daño que continuamente están recibiendo a consecuencia o como consecuencia de las funciones fisiológicas de la boca, configurándose consecuentemente que un aporte melatonina exógeno a la boca será muy útil para prevenir el daño oxidativo y estimular la respuesta inmune local.

20

25

30

35

Si además, se considera que con la edad los niveles de melatonina en sangre disminuyen drásticamente, el aporte continuo de melatonina a la boca en forma de pasta dentífrica y/o colutorio, puede

prevenir la aparición de enfermedades bucales, y las mismas apreciaciones son válidas para los animales, y el cuidado bucodental de los mismos mejorará si se hace un aporte extra de melatonina en el pienso.

5

10

Los efectos destructivos producidos sobre los tejidos orales en los seres vivos por patologías del tipo de las periodontopatias entre otras, o bien como resultado de intervenciones quirúrgicas en la cavidad oral, son importantes, afectándose a través del proceso inflamatorio pertinente, tanto las mucosas como el tejido óseo, así como otros tejidos adyacentes.

En estos procesos destructivos en los cuales están involucrados gérmenes de distinta índole, juega un papel de primer orden el denominado stress oxidativo que es fruto de dicho proceso inflamatorio, jugando los leucocitos un papel de primer orden, en donde se liberan gran cantidad de radicales libres causantes de la destrucción celular.

Los tratamientos médicos encaminados a la resolución de dichas patologías, se han centrado en el control de la infección con fármacos antimicrobianos y del proceso inflamatorio con la utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroideos generalmente.

La idea de combatir los radicales libres producidos en la respuesta inflamatoria que disminuya la destrucción celular y permita una mejor regeneración de los tejidos afectados, se une al intento que el organismo ya realiza por sí mismo mediante la producción a nivel oral de determinados antioxidantes del tipo de ácido ascórbico, albúmina y ácido úrico.

25

En tal sentido, se han propuesto la utilización de vitamina A, vitamina E, CoQ, entre otros, como antioxidantes vehiculizados en forma tópica y sistémica.

5

10

15

Tanto su capacidad antioxidante, como resultados obtenidos, son mucho menores que la capacidad que posee la melatonina y sus derivados y actualmente la melatonina, sustancial natural producida por el organismo, hasta ciertas edades, en respuesta a patologías de este tipo, ha demostrado una potencia sensiblemente mayor a la potencia que presentan sustancias que se han comentado anteriormente, entrando dentro de la célula, y llegando incluso a su núcleo y protegiéndola de los radicales libres producidos durante el proceso inflamatorio, consiquiendo consecuentemente evitar su destrucción.

El solicitante tiene conocimiento de la 20 existencia de las patentes de invención W 98/05298 y EP 820768, que utilizan melatonina como antioxidante en productos cosméticos.

También tiene conocimiento de la existencia 25 en la actualidad de las Patentes de Invención WO 00/67708, US 5.665.332, DE 196 15 820 y GB 990.082 relativas a dentífricos que contienen hormonas.

Por último, también se conocen patentes de invención que se refieren a composiciones farmacéuticas de administración oral o tópica que comprenden melatonina, que pueden ser de aplicación veterinaria en algunos casos que se reflejan con los números WO 96/08490, WO 92/06955, WO 95/26713 y WO 92/02207.

Se reitera que todos estos documentos señalados anteriormente forman parte del estado de la técnica anterior a la invención que se describe en esta memoria, pero no pueden considerarse que afecten en modo alguno a la actividad inventiva ni a la novedad de la misma.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 El producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo está constituido a partir de la utilización de la melatonina que es una hormona natural que producen todos los organismos vivos, desde unicelulares al hombre, incluidos los vegetales.

Consecuentemente, la melatonina no se trata de un producto sintético, sino natural y no obstante, la melatonina en forma pura se puede adquirir a través de los proveedores normales de productos químicos que es la forma en la que se adquiere para investigación.

Como se ha indicado anteriormente, diversas investigaciones han demostrado que es un excelente antioxidante natural, con acciones inmunomoduladoras y en base a ello, en esta invención se utilizan las propiedades de la melatonina para usarla como protector bucodental, y para ello, se introduce la melatonina en la composición de las pastas dentífricas y en colutorios bucales, y asimismo se usará también para dichas funciones en veterinaria, incluyéndola como componente de los piensos animales.

REALIZACION PREFERENTE DE LA INVENCION

20

25

El producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo y en concreto para la preparación de la pasta de dientes, se utilizan bases o excipientes, tanto hidrófilas como hidrófibas, susceptibles de ser usadas en la preparación de una pasta de dientes y/o un colutorio en formulación magistral y en preparación industrial, y para ello, la melatonina se usará en una proporción del 0,1% al 5% en dichas pastas dentífricas y/o colutorios.

Para la preparación de piensos animales, la melatonina se incluirá en una proporción del 0,1% al 5% en dichos piensos.

15

20

25

10

5

La melatonina se puede degradar por autooxidación o acción de enzimas microbianos para evitar la autooxidación de la melatonina se incluirá en cada una de las preparaciones anteriormente citadas, el antioxidante más recomendable para cada caso.

El antioxidante será activo a baja concentración y en amplio margen de pH, soluble en el medio que se utilice, y a ser posible incoloro, termoestable y, naturalmente, no tóxico, ni irritante ni volátil.

Entre los comúnmente empleados en formulación, están el sulfito y el bisulfito sódico, 30 ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E, vitamina A, etc.

Su efectividad puede ser aumentada mediante el uso de sustancias con efecto sinérgico, como los ácidos cítricos y tartárico, así como EDTA.

Para evitar la degradación por contaminación microbiana, se debe añadir algún conservante, debiendo indicarse que el conservador empleado no será tóxico, será estable químicamente y compatible con la melatonina y entre ellos se empleará ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico y aceites esenciales.

Concretamente la fórmula de esta invención se incorpora a continuación.

Melatonina: N-acetil-5-metoxitriptamina

REIVINDICACIONES

1.- Producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo de los destinados a ser utilizados sobre pasta dientes, colutorios o piensos animales, caracterizado porque para la preparación de la pasta de dientes, se utilizan bases o excipientes hidrófilas hidrófobas como susceptibles de ser utilizadas en la preparación de una pasta de dientes y/o colutorio en formulación magistral y en preparación industrial, incorporándose la melatonina proporción del 0,1% al 5% en las pastas dentífricas y/o colutorios, así como en piensos animales.

15

20

25

10

5

2.- Producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo, según la primera reivindicación, caracterizado porque para evitar la autooxidación de la melatonina se incluye en cada una de las preparaciones antioxidante activo a baja concentración y en amplio margen de pH, soluble en el medio que se utilice, incoloro, termoestable, no tóxico, no irritante volátil, tal y como puede ser sulfito y bisulfito sódico, ácido ascórbico, hidroquinona, nipagin, vitamina E y vitamina A, pudiéndose aumentarse la efectividad mediante el empleo de sustancias con efecto sinérgico, tal y como puede ser los ácidos cítrico y tartático, así como EDTA.

30

35

3.- Producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque para evitar la degradación por contaminación microbiana se añade algún conservante que

no sea tóxico, estable químicamente y compatible con la melatonina, tal y como puede ser ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico y aceites esenciales.

4.- Producto de higiene bucodental para uso humano y veterinario a base de melatonina como producto activo, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque la fórmula general de la melatonina como producto activo es:

Melatonina: N-acetil-5-metoxitriptamina





SOLICITUD DE CERTIFICACIONES Y/O COPIA AUTORIZADA PATENTES Y MODELOS

(1). IDENTIFICACIÓN

D. CARMEN GONZALVEZ CRESPO 825/7				
X en representación de ANTONIO CUTANDO SORIANO				
	AD DE ODONTOLO	GIA-CAM CARTUJA-COL	EGIO MAXIMO	
SOLICITA: Que por la Oficina Española de Patentes y Marcas se exp				
	MODALIDAD PATE	NTE DE INVENCION		
Certificación de los particulares que seguidamente se reseñan en relación con		NÚMERO 00000000		
Copia autorizada en relación con		200202	810 - 9	
(2). DATOS REGISTRALES				
X TÍTULO DE LA INVENCIÓN	^			
PRODUCTO DE HIGIENE BUCODENTAL PARA USO HUMANO				
X TITULAR ANTONIO CUTANDO SORIANO, DARIO ACUÑA	CASTROVIEJO	, GERARDO GOMEZ MOF		
X SOLICITADO el Registro el día 09 Diciembre 2002	CLASIFI	CACIÓN INTERNACIONA		
CONCEDIDO por Resolución de fecha		a en el Boletín Oficial ppiedad Industrial de fecha		
DENEGADO por	Publicad	a en el Boletín Oficial		
CADUCADO por		ppiedad Industrial de fecha a en el Boletín Oficial		
Resolución de fecha	de la Pro	piedad Industrial de fecha		
ANULADO por Resolución de fecha		a en el Boletín Oficial piedad Industrial de fecha		
OTROS PARTICULARES				
no se solicitan ot			NO CHMPI IMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS	
140				
LUGAR Y FECHA	FIRMA DEL	INTERESADOEnte Dilcial.		
MADRID 41 NOV. 2003		95		
CERT	IFICACIÓN	Fdo., C. CONZALVEZ C	RESPO	
D.ª CARMEN LENCE REIJA, TECNICO SUPERIOR	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	PTO DE PATENT	ES E INFORMACION T	
CERTIFICO: Que consultados los datos que obran en las Ba		~		
resultan exactamente coincidentes con los particulares que			•	
n.	· ·		En el día de la fecha	
el correspondiente expediente está EN TRAMITACION				
DE PARTITION.				
	da ¹⁵ de	DICIEMBRE	de 200 ³	
mara que conste, exploo la presente certificación en Madri	da, ¹³ de		40 Z00	
W and the second of the series certification en Madn	da, de -,		do 200	
But a que apriste, espeto la presente certificación en Madn	da, de -	0	3 0 200	
A P ES	- , de	2	30 200	
SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES	- , de		C/. PANAMÁ, 1 · 28071 MADRID	

